855

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LA

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DESLANDRES Jacques Maurice

NÉ LE 23 OCTOBRE 1901 A DIJON

Contribution à l'étude de la Maladie de Mikulicz

Président : M. TERRIEN, *Professeur.*

DIJON
IMPRIMERIE BERNIGAUD & PRIVAT
15, Rue Bossuet, 15

1930

Contribution à l'étude de la Maladie de Mikulicz

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

THÈSE

POUR LA

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

DESLANDRES Jacques Maurice

NÉ LE 23 OCTOBRE 1901 A DIJON

Contribution à l'étude de la Maladie de Mikulicz

Président : M. TERRIEN, *Professeur.*

DIJON
IMPRIMERIE BERNIGAUD & PRIVAT
15, Rue Bossuet, 15

1930

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

I. — PROFESSEURS.

Le Doyen	**M. ROGER.**
	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
Alajouanine.	Neurologie et Psychiatrie.
Binet	Physiologie.
Aubertin ...	Pathologie médicale.
Bénard Henri	Pathologie médicale.
Blanchetière	Chimie biologique.
Brocq	Pathologie chirurgicale.
Brulé	Pathologie médicale.
Cadenat	Pathologie chirurgicale.
Cathala	Pathologie médicale.
Chabrol	Pathologie médicale
Chevallier ..	Pathologie médicale.
De Gaudart d'Allaines	Pathologie chirurgicale.
Dognon	Physique.
Donzelot ...	Pathologie médicale.
Écalle	Obstétrique.
Fey	Urologie.
Garnier	Pathologie expérimentale.
Gastinel	Bactériologie.
Gatellier ...	Pathologie chirurgicale.
Giroud	Histologie.
Harvier	Pathologie médicale.
Hovelacque .	Anatomie.
Hutinel	Pathologie médicale.
Joannon.....	Hygiène.
Joyeux	Parasitologie.

MM.	
Labbé Henri .	Chimie biologique.
Laroche Guy.	Pathologie médicale.
Lemaitre ...	Oto-rhino-laryngologie.
Leroux.....	Anatomie pathologique.
Leveuf	Pathologie chirurgicale.
Lévy-Valensi	Neuro-psychiâtrie.
Lian	Pathologie médicale.
Mercier Fernand	Pharmacologie.
Millot	Histologie.
Mondor	Pathologie chirurgicale.
Moreau	Pathologie médicale.
Moulonguet	Pathologie chirurgicale.
Moure	Pathologie chirurgicale.
Mulon	Histologie.
Oberling ...	Anatomi pathologique.
Olivier.....	Anatomie.
Piédelièvre .	Médecine légale.
Portes	Obstétrique.
Quénu	Pathologie chirurgicale.
Richet	Physiologie.
Sézary	Dermatologie et syphiligraphie.
Vallery-Radot (Pasteur) ..	Pathologie médicale.
Vaudescal...	Obstétrique.
Velter	Ophtalmologie.
Verne	Histologie.
Vignes	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.	
Busquet	Pharmacologie.
Guéniot.....	Obstétrique.
Lequeux.....	Obstétrique.

MM.	
Neveu-Lemaire ...	Parasitologie.
Retterer	Histologie.
Zimmern.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

MM.	
Abrami	Clinique médicale.
Chiray	Clinique médicale.
Debre	Clinique médicale.
Duvoir	Clinique médicale.
Fiessinger...	Clinique médicale.
Laignel-Lavastine	Clinique médicale.
Leri	Clinique médicale.
Levy-Solal .	Clinique obstétricale.
Metzger	Clinique obstétricale.

MM.	
Auvray	Clinique chirurgicale.
Basset	Clinique chirurgicale.
Chevassu ...	Clinique chirurgicale.
Heitz-Boyer	Clinique chirurgicale.
Mathieu	Clinique chirurgicale.
Mocquot	Clinique chirurgicale.
Proust	Clinique chirurgicale.
Schwartz ...	Clinique chirurgicale.
Le Lorier ..	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. Mauclaire, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
Frey	Stomatologie.
Chailley-Bert	Éducation physique.
Ledoux-Lebard	Radiologie clinique.
Weil-Hallé	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE,

Henri DESLANDRES,
Médecin auxiliaire au 108e R. A. L.
tombé au Champ d'honneur, le 17 août 1916.

A MES PARENTS.

A MA FIANCÉE.

A MON FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/contributionpetu0015desl

A M. le Docteur TERRIEN,

Professeur de clinique ophtalmologique.

qui a bien voulu nous faire le grand honneur de présider cette thèse, en hommage de ma profonde gratitude.

A mon maître le Docteur COUTELA,

qui m'a suggéré ce sujet de thèse, en reconnaissance de tout ce qu'il m'a appris et de l'affection qu'il m'a si souvent témoignée.

A M. le Professeur agrégé HARVIER,

qui a bien voulu me procurer les éléments de cette thèse, en témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A mon Maître le Docteur CHEVALLEREAU,
médecin de la clinique opthalmologique des Quinze-Vingt.

A mes maîtres dans les Hôpitaux :

Stage :

MM. le Professeur PROUST,
les Docteurs COURCOUX,
LESNÉ,
LEVANT,
le Professeur TEISSIER.

Externat :

MM. le Professeur agrégé MOCQUOT,
le Docteur LESNÉ,
le Professeur WIDAL,
le Docteur COUTELA.

A mes autres Maîtres :
MM. les Docteurs E. MAY, GAUTIER, DE GENNES, MARQUÉZY, médecins des Hôpitaux.

A mes Maîtres de l'Hôpital de Dijon :

MM. les Professeurs PETITJEAN,
BARON

les Docteurs GAUDEMET,
Jean DEROYE.

A tous mes amis.

HISTORIQUE

L'hypertrophie symétrique des glandes salivaires et des glandes lacrymales a frappé, depuis longtemps, l'esprit des cliniciens. En 1872, Arnold et Becker exposent une observation de tuméfaction bilatérale des glandes salivaires qu'ils rapportent à la leucémie. Puis Power, en 1886, montre que dans un cas d'hypertrophie isolée des glandes lacrymales le microscope révéla une hyperplasie du tissu conjonctif interacineux. Frost, également en 1886, rapporte un cas comparable.

Jusqu'alors on n'avait donc mentionné que des atteintes isolées soit des glandes lacrymales, soit des glandes salivaires. A von Mikulicz, de Breslau, revient le mérite d'avoir attiré l'attention sur une affection caractérisée par une hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires. Il présente, en 1888, au Verein für Wissenschaftlichen Heilkunde zu Königsberg un malade de 42 ans, atteint de tumeurs lacrymales et salivaires. Puis viennent les observations de Haltenhoff, en France, en 1889 ; de Fuchs, en Allemagne, en 1891. Ce n'est qu'en 1892 que Mikulicz donne la description clinique d'une entité morbide qu'il distingue des tumeurs lymphadéniques et des lymphosarcomes. D'après lui, le début se fait par l'aug-

mentation de volume des glandes lacrymales : la tuméfaction lacrymale évolue d'une façon chronique, indolore, apyrétique, précède d'un temps plus ou moins long la prise des glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales. Il signale déjà que toutes les glandes salivaires peuvent ne pas être intéressées, qu'en particulier l'hyperplasie peut rester confinée aux glandes lacrymales : c'est le vaste chapitre des formes anormales qui s'ouvre.

Mais il montre avec soin que dans tous les cas observés par lui il n'existait ni ganglions régionaux ou périphériques hyperplasiés, ni modifications de la rate ou du sang (absence de leucocytes). Pour lui, enfin, cette affection serait sous la dépendance d'un processus infectieux ou parasitaire encore inconnu, venu de l'extérieur et pénétrant par les muqueuses conjonctivale puis rhinopharyngée.

Après cette étude de nombreuses observations, publications et discussions sont venues montrer la variabilité des aspects cliniques et surtout apporter une aide importante à la recherche de l'étiologie et de la pathogénie qui nous échappent encore.

Tietze, en 1896, signale un cas ayant débuté par les glandes sous-maxillaires. Dans sa Revue générale de 1897, Kummel rapporte 21 observations : certaines sont typiques, d'autres concernent des formes anormales. Quelques-unes même sont discutables.

Avec Sneguireff, en 1904, on cherche à isoler clairement ce qui est maladie de Mikulicz de ce qui est affection aiguë comme les oreillons, ou chronique comme la tuberculose ou la syphilis.

Wallenfang en 1904, van Duyse et van Brunn en 1905 penchent pour cette opinion, qu'il existerait une série continue entre les tumeurs isolées des glandes lacrymales et salivaires et la pseudo-leucémie générale. Ce serait une affection pseudo-leucémique du tissu lymphatique renfermé dans ces glandes. Van Duyse emploie alors, avec succès, les rayons X.

Apert, en 1904, montre, le premier, un cas où la maladie de Mickulicz est associée à un syndrome pluriglandulaire : il s'agissait d'un enfant de 12 ans, présentant, avec une hypertrophie localisée aux parotides, une insuffisance thyroïdienne et testiculaire.

Puis viennent, à propos de cette même association, les observations de Léopold Lévi et de H. de Rothschild (maladie de Mikulicz et myxœdème), celle de de Jong et Joseph, comparable à celle de Apert.

Entre 1908 et 1912, Frenkel publie plusieurs articles sur la maladie de Mikulicz et sur ce qu'il appelle le syndrome physiologique de Mikulicz.

Souques et Chené, à la Société médicale des hôpitaux, en 1909, Saussol, dans sa thèse de Paris 1910, exposent les différents aspects cliniques, les formes anormales que peut revêtir cette affection.

Berthon, l'année suivante, cherche dans sa thèse à établir les rapports qui peuvent exister entre l'hypertrophie des glandes lacrymales et salivaires et les troubles des glandes à sécrétion interne.

En 1912, l'observation de Sicard et Leblanc apporte un cas où aux symptômes ordinaires s'ajoutent une insalivation extrême et des troubles vaso-moteurs.

De Massary et Tockmann, en 1918, à l'occasion

d'un syphilitique qui a fait, avec réaction fébrile, un gonflement lacrymal et salivaire, pensent que l'entité de Mikulicz n'a pas de caractères absolus et n'est qu'un syndrome. Cette même observation sert de sujet de thèse à Moscovici qui, en 1919, soutient la théorie syphilitique du syndrome de Mikulicz. « C'est la syphilis des glandes lacrymales et salivaires » ; elle est guérissable ou tout au moins très souvent améliorable par le traitement antispécifique.

Dans leur communication à la Société médicale des hôpitaux, en 1921, Méry, Girard et Desrochettes étudient l'influence du sympathique dans cette affection. La situation très voisine dans le bulbe, sous la protubérance, des trois centres d'innervation sympathique des glandes lacrymales et salivaires, expliquerait la symétrie des lésions. La malade qui a fait l'objet de cette observation présentait un état de sympathicotomie vraisemblablement sous la dépendance d'un syndrome polyglandulaire, lui-même commandé, peut-être, par une syphilis discrète.

Une autre thèse de Paris, en 1927, celle de Weyland, apporte des données intéressantes sur la pathogénie dans une longue revue d'ensemble et surtout sur le traitement par les rayons X et la pilocarpine. Les rayons X ont donné, dans les cas qu'il présente, d'heureux résultats. La pilocarpine est employée comme thérapeutique symptomatique en cas d'insalivation.

Enfin, au congrès de 1929 de la Société française d'ophtalmologie, Louis Duclos rapporte un cas de maladie de Mikulicz où a été pratiquée une biopsie,

et à ce sujet il expose l'opinion de M. Letulle pour lequel la dysembryoplasie serait un nouvel élément d'appréciation pathogénique.

Nous avons essayé, dans cet exposé historique de la maladie de Mikulicz, de montrer les principales étapes par lesquelles les auteurs sont arrivés à un accord aussi complet que possible sur la symptomatologie, le pronostic, l'anatomie pathologique. Mais nous entrevoyons déjà l'extrême diversité des opinions tant au point de vue de la pathogénie qu'au point de vue de l'étiologie : avec ces deux points de vue varie également le traitement.

Nous avons dû laisser de côté de nombreuses observations et publications qui, en somme, ne venaient que confirmer des thèses antérieures. Notre bibliographie s'efforcera de combler ces lacunes.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'anatomie pathologique du syndrome de Mikulicz a été bien étudiée depuis qu'ont paru les premières observations d'Arnold et Becker, de Power et de Mikulicz, jusqu'à celles publiées de nos jours. Dans la très grande majorité des cas, les auteurs ont décrit des lésions comparables. Les lésions caractéristiques de cette affection consistent en une infiltration par des lymphocytes du tissu interacineux puis en production de tissu conjonctif dans les glandes lacrymales et salivaires.

La présence de ces éléments lymphoïdes s'explique facilement depuis qu'on a découvert de petits foyers lymphoïdes dans les glandes lacrymales et salivaires. Meisse les a décrits dans la parotide ; Heidenhain, Heldebrantz et von Brunn dans la sous-maxillaire. Axenfeld et Kummel dans les glandes lacrymales. Depuis de nombreux auteurs les ont retrouvés.

Voici une des bonnes descriptions d'une préparation microscopique que Kümmel a donnée dans une de ses observations :

« Microscopiquement, consistance presque normale. Il est facile de reconnaître les lobules glandulaires qui, par place, paraissent transformés en une substance plus ou moins homogène rouge jaunâtre,

« Des fragments ont été fixés dans différents liquides fixateurs pour l'examen microscopique. Les pièces fixées au Müllerofformol et colorées dans le mélange de Biondi ont donné les meilleurs résultats. Toute la masse de la glande paraît constituée par du tissu lymphoïde qui semble très pauvre en tissu conjonctif.

« Les fibrilles conjonctives sont nombreuses au voisinage des fins vaisseaux artériels et veineux.

« Les fibres conjonctives, particulièrement dans le voisinage des vaisseaux forment, en s'amincissant, un réseau dont les mailles deviennent de plus en plus fines : au fur et à mesure que les fibres s'amincissent, apparaissent des masses de cellules rondes de plus en plus compactes constituant des nœuds, fortement colorées, appliquées au niveau de l'intersection de ces fibres.

« Les deux tissus fibrillaire et cellulaire se confondent sans limite bien apparente ; les fibres conjonctives se distinguent nettement par leur aspect jaunâtre et se colorent en rouge par le Biondi Heidenhain ; l'éosine les colore en jaune rouge.

« Parmi les cellules on distingue surtout des lymphocytes à gros noyaux et à mince bordure protoplasmique ; les noyaux se colorent en bleu vert et dans la partie où les cellules sont agglomérées, ils sont seuls apparents.

« Au voisinage des vaisseaux où les fibres conjonctives sont plus abondantes, la bordure protoplasmique est plus nette ; on y trouve au dehors des lymphocytes une très grande quantité de leucocytes polynucléaires

à noyaux très fortement colorés en vert, quelques leucocytes mononucléaires (macrophages) à large bordure protoplasmique et à noyau faiblement coloré en bleu. A côté de ces cellules, on trouve des masses protoplasmiques à aspect uni, dans lesquelles on trouve exceptionnellement plusieurs noyaux se colorant en vert clair.

« Ceux-ci tantôt se groupent sur une seule ligne, tantôt vont à la périphérie des cellules, rappelant ainsi les cellules géantes. Ces cellules sont en général très rares, quelquefois on en trouve au voisinage des vaisseaux. Là où il y a plusieurs cellules on trouve quelquefois des cellules éosinophiles, mais en nombre toujours limité. Les vaisseaux montrent quelquefois, au niveau des petites artérioles et veinules, une modification hyaline de leur paroi qui est analogue à celle du tissu conjonctif dont nous venons de parler. Les cellules endothéliales sont colorées en bleu vert et paraissent par place tuméfiées. Dans quelques coupes seulement, j'ai rencontré la disposition suivante : ces cellules rondes paraissent centrées par un corps de couleur plus ou moins irrégulier, d'aspect muqueux, constitué par un amas de cellules cylindriques, à limite confuse, à noyau peu distinct et se colorant mal par le Biondi Haidenhaim. Nous croyons qu'il s'agit là d'un conduit excréteur d'un acinus glandulaire ».

Cet exposé montre bien l'aspect comparable, à un lymphadénome, mais uniquement au point de vue histologique, aspect que nombre d'auteurs ont retrouvé. Les quelques petites variantes qu'ils ont décrites sont sans doute en rapport avec l'âge de la tuméfaction,

Car en effet, dans la phrase de début on constate surtout autour des vaisseaux et des canaux excréteurs des amas de lymphocytes. Puis l'infiltration progresse se glisse entre les aciniqu'elle écarte, qu'elle comprime, s'étend à travers les cloisons interlobulaires, dans le tissu interstitiel lui-même.

Dans une phase plus avancée se produit une véritable cirrhose des glandes lacrymales et salivaires selon l'expression de Hirsch, le tissu conjonctif venant à son tour se surajouter et remplacer cette hyperplasie lymphocytaire.

Ces lésions se retrouvent comparables aussi bien dans les glandes lacrymales que dans les glandes salivaires : c'est aussi ce que trouve Louis Duclos dans l'exposé qu'il a fait l'an dernier à la Société française d'ophtalmologie en rapportant un cas de maladie de Mikulicz qu'il avait constaté avec M. Letulle.

Examen histologique de la masse lacrymale :

« Le tissu sécrétoire n'existe qu'à l'état insulaire ou de détritus. La pièce est presque totalement constituée de tissu réticulé, sans centres germinatifs, et d'un tissu d'éléments épithélioïdes semé de rares cellules géantes. Le tissu réticulé contient des lymphocytes à noyau fortement coloré ; il a généralement des limites bien tracées ou forme des traînées diffuses. Quelques lymphocytes en pycnose. Le tissu épithélioïde est le plus important ; il est composé de cellules polygonales, pyramidales, allongées, avec un noyau peu coloré. Il est traversé de bandes conjonctives, de vaisseaux embryonnaires, de fins canaux sanguins à paroi épaissie ou altérée, avec endothéliums saillants. Quelques vei-

nules ont un lumen obstrué. Certaines plages de tissu épithélioïde sont amorphes par fonte des éléments. En bordure de la masse, acinis sécrétoires bien conservés ; au centre de la pièce, tube excréteur en voie de destruction. Le tissu malade est enveloppé d'une capsule fibreuse dont la paroi est infiltrée de follicules épithélioïdes.

« En somme, apparence d'un tissu glandulaire frappé de mort par des toxines microbiennes.

« Glande parotide.

« Aspect microscopique identique à celui de la glande de Rosenmuller. Vu un foyer d'acini dont les épithéliums sont chargés de grains de ségrégation et de granulations claires, pouvant relever d'une hypersécrétion nodulaire ».

ETUDE CLINIQUE

La forme normale de la maladie de Mikulicz survient surtout entre 20 et 30 ans. La date du début est difficile à préciser exactement ; car sans douleur, sans fièvre, sans atteinte de l'état général, insidieusement se produit l'augmentation de volume des glandes lacrymales. Le plus souvent unilatérale, au début, elle devient rapidement bilatérale.

Cette tuméfaction est située en dessous du rebord orbitaire, à la partie externe de la paupière supérieure, dont le bord inférieur est incurvé en S couché. La fente palpébrale est déformée et devient une virgule à grosse extrémité interne.

Au palper la peau est normale et glisse sur la tumeur. Celle-ci apparaît d'un volume variable atteignant souvent celui d'une amande. Sa forme est régulièrement arrondie, sa surface peut être perçue finement lobulée. La consistance, égale partout, est élastique, plutôt molle. Enfin il faut noter que cette tuméfaction est mobile, non adhérente à l'os et se perd en arrière dans l'orbite.

Cet examen n'est pas douloureux : car la glande ainsi hypertrophiée est indolore tant spontanément qu'à la palpation.

Du côté de la conjonctive on note peu de chose :

quelquefois une réaction conjonctivale qui serait le plus souvent liée à un certain degré d'hyposécrétion des larmes. D'autres fois cette conjonctivite est importante et a pu être la première manifestation.

L'évolution de cette hypertrophie lacrymale est variable : elle peut rester à ce stade-ci, ou bien croître encore. La paupière supérieure alors refoulée en bas vient masquer la partie externe du globe entraînant une gêne considérable de la vision et nécessitant, dans certains cas, l'ablation partielle ou totale.

Au cours de cette évolution et à une époque variable, parfois rapidement, parfois après plusieurs années les glandes salivaires vont se prendre à leur tour.

Les parotides sont les premières atteintes. Leur augmentation de volume se fait de même progressivement et d'une façon indolore. L'aspect du malade est caractéristique rappelant la déformation piriforme donnée par les oreillons.

La tuméfaction, du volume d'une grosse noix à celui d'une demie orange, occupe la loge parotidienne et soulève la peau qui conserve son aspect et sa mobilité ordinaires ; elle repousse le lobule de l'oreille en dehors et en arrière ; elle se prolonge en avant sur le masséter suivant le trajet du canal de Sténon dont l'orifice est normal.

La palpation fait sentir les parotides d'une dureté souvent exagérée, légèrement lobulées et de consistance régulière. Elle permet, en outre, de découvrir parfois d'autres masses faisant partie des parotides accessoires. Notons qu'on n'a jamais signalé de troubles par compression nerveuse.

Les glandes sous-maxillaires, se prennent à leur tour donnant une déformation visible sous le maxillaire inférieur surtout dans l'hyperextension de la tête.

Les glandes sub-linguales participent également à l'affection : la langue soulevée permet de voir leur saillie dans le sillon gingivo-lingual. La palpation, par le procédé bidigital, permet de se rendre mieux compte encore de l'augmentation de leur volume.

Enfin signalons l'atteinte des glandes salivaires secondaires : glandes palatines, des lèvres ou de Nühn-Blandin.

De même que l'atteinte des glandes lacrymales, celle des glandes salivaires se fait d'une façon lente, progressive, sans douleur, sans signes généraux.

Il faut insister sur la modification possible de l'écoulement salivaire. Le plus souvent il est diminué : cette diminution peut atteindre un degré considérable et entraîner une gêne extrême. Le malade est constamment en proie à une sécheresse de la bouche extrêmement pénible, rendant la déglutition très douloureuse, ce qui peut entraîner un amaigrissement sérieux : une malade dont l'obscurvation se trouve dans la thèse de Weyland avait maigri, en 7 mois, de 17 kilos. On a signalé parfois l'apparition, 10 minutes environ après un repas, d'une salive blanchâtre, visqueuse, la salive sympathique. Il semble que la composition de cette salive raréfiée soit modifiée et que, de ce fait, elle puisse attaquer les dents.

L'examen complet du malade montre l'intégrité des autres organes. En particulier nous attirerons l'atten-

tion sur l'absence d'hypertrophie ganglionnaire tant dans les territoires correspondant aux glandes prises que partout ailleurs, sur les dimensions normales de la rate et du foie. L'examen du sang enfin et c'est là un point capital, le revèle absolument normal : la formule cytologique est normale.

Formes cliniques

Mais à côté de cette forme complète, nous signalerons de nombreuses variétés cliniques de la maladie de Mikulicz.

Le début peut être marqué par la prise des parotides et des sous-maxillaires. Les glandes lacrymales ne sont prises que secondairement : c'est encore une forme complète.

On a décrit des *formes incomplètes* en grand nombre.

Dans les observations de Fuchs, de de Wecker et Masselon, d'Axenfeld, et dans la nôtre, seules les glandes lacrymales et les parotides sont prises.

Les malades de Ranzi, trois malades de Kummel, entre autres, avaient uniquement les glandes lacrymales hypertrophiées.

La localisation unique aux glandes salivaires a été mentionnée par un grand nombre d'auteurs tels : Reynold, Adler, Delens, Zirm, Becker, Power, Frost... Cette forme salivaire a été discutée. Mikulicz ne l'admettait pas. Mais actuellement, en raison de l'identité de l'aspect clinique et des constatations histologiques, on la rattache à la maladie de Mikulicz, d'autant plus

que dans quelques cas l'évolution vient confirmer cette assimilation en montrant l'atteinte secondaire des glandes lacrymales.

Nous mentionnerons une forme très particulière à *allure aiguë* avec douleurs au niveau de la glande, céphalée, fièvre, atteinte de l'état général : de Massary et Tockmann en ont rapporté un cas en 1918 ; le passage à la chronicité leur a fait porter, malgré le début aigu, le diagnostic de maladie de Mikulicz. — Les *formes associées* ont pris un gros intérêt pathogénique. L'association de l'affection qui nous intéresse à un syndrome polyglandulaire a servi de sujet de thèse à Berthon. Les glandes à sécrétion interne lésées sont surtout le corps thyroïde et les glandes génitales.

Enfin l'association avec un état sympathicotonique a été signalée par Méry, Girard et Desrochettes et a permis à ces auteurs de soulever la question du rôle du sympathique dans la maladie de Mikulicz.

Nous voyons combien nombreux sont les aspects cliniques de cette affection et nous insistons à nouveau sur ceci que, sauf le cas à début aigu de de Massary et Tockmann, les caractères primordiaux sont la chronicité, l'indolence, l'apyrexie ; qu'on ne constate jamais d'altération du sang et de la formule sanguine ni de lésions des ganglions, du foie et de la rate.

Évolution

L'évolution de cette affection est variable. Laissée à elle-même, elle passe à la chronicité ; l'hypertrophie s'arrête dans son évolution à un degré plus ou moins

avancé et le malade en garde une gêne en rapport avec le volume des glandes. La vue peut être très gênée, la paupière refoulée masquant une grande portion du champ visuel dans sa partie externe. La diminution des sécrétions glandulaires est certainement le trouble fonctionnel le plus pénible et celui qui peut le plus retentir sur l'état général. La sécheresse de la muqueuse rhinopharyngée, comme celle de la conjonctive, peut entraîner des complications infectieuses : rhinite, pharyngite, gingivite, conjonctivite et kératite.

Mais ces cas sont plutôt l'exception : en règle générale le pronostic est bénin. On n'a jamais signalé de généralisation ou de métastases.

La régression spontanée, bien que rare, peut survenir cependant. En particulier on l'a signalée à la suite ou au cours d'une maladie infectieuse : pneumonie (Kummel), érysipèle (Zirm, Quincke), péritonite (Mikulicz), régression soit totale et définitive, soit transitoire. L'hypertrophie réapparaît alors à la convalescence.

La régression enfin est souvent le bénéfice du traitement. Les uns ont obtenu de bons résultats avec l'arsenic ou l'iodure de potassium, d'autres avec des traitements antisyphilitiques, ou des traitements par les extraits glandulaires. Actuellement il semble que la préférence soit à la roëntgenthérapie : elle a agi heureusement et sur l'élément hypertrophique et sur la sécrétion salivaire qui réaugmenterait.

Observation

Mlle Lucie Ma..., 18 ans, femme de chambre, est entrée à l'hôpital Beaujon dans le service de Harvier le 18 octobre 1929, présentant depuis 2 mois de multiples affections.

Le début, datant de la fin d'août 1929, a été marqué par une céphalée extrêmement pénible, céphalée surtout frontale, bilatérale, se propageant le long de la racine du nez à gauche, augmentée par les mouvements de la tête. Deux semaines après, environ, apparaissent quelques épistaxis et un écoulement purulent du nez. Ces phénomènes évoluent par crises accompagnées de poussées fébriles.

La malade est suivie à la consultation d'oto-rhino-laryngologie de Beaujon. On pense à une sinusite : une radiographie pratiquée dans ce sens n'a rien montré d'anormal. La malade est traitée par des fumigations, des gargarismes et le spécialiste applique un traitement local. Trois semaines après ce début apparaît une angine rouge, très douloureuse avec recrudescence fébrile ; elle a donné lieu par la suite, à une desquammation de la langue dont on constate encore les traces à l'entrée.

Vers le milieu de septembre un fait nouveau se produit. Sans douleurs, sans réaction fébrile, sans aucune manifestation inflammatoire, se développe un gonflement parotidien bilatéral, plus marqué à droite. La malade n'en est nullement incommodée. Mais on apprend qu'elle éprouvait depuis quelques temps déjà une sécheresse de la bouche très désagréable. Sa lan-

gue, son palais, ses lèvres sont pâteuses. Manger est un acte pénible : les mets solides et semi-solides doivent être mastiqués et déglutis avec un peu d'eau. Il lui est nécessaire de s'humecter la bouche de temps en temps.

Presque dans le même moment on constate un œdème des paupières qui a fait rechercher en vain l'albumine. Il persiste quelques jours ; puis disparaît laissant après lui une tuméfaction des glandes lacrymales surtout marquée à droite. On ne peut savoir d'une façon précise si la sécrétion lacrymale était diminuée. La malade signale seulement que, de temps en temps, surtout au moment des poussées de rhinopharyngite, un peu de pus se rassemblait près du canthus interne.

Enfin au début d'octobre apparaît une douleur de la région épigastrique survenant deux heures environ après les repas : douleur vive, spontanée, augmentée par la pression, s'accompagnant de nausées, mais non de vomissements, et de selles normales. La température oscille entre 37°5 le matin, 38°-38°5 le soir. C'est pour cet ensemble de phénomènes variés et surtout pour cette douleur épigastrique que la malade se décide à entrer à l'hôpital.

L'interrogatoire n'apprend rien de bien particulier sur ses antécédents tant héréditaires que personnels.

Cette malade, dont le père a été tué à la guerre et dont la mère et 1 frère sont bien portants, est née en Guyane française et vit en France depuis 6 ans. Dans son pays elle a été toujours bien portante : elle n'a présenté qu'une lymphangite de la jambe gauche (phé-

nomène fréquent là-bas) laissant après elle une adénite inguinale persistante.

Depuis son arrivée en France, elle ne signale que des rhumes assez fréquents en hiver, sans suites longues et une opération d'appendicite il y a un an. Elle était normalement réglée, mais ses règles, qu'elle avait au moment de son entrée à l'hôpital, se sont arrêtées brusquement et n'ont plus réapparu.

A l'examen on est frappé tout de suite par l'aspect du visage : on voit la saillie des deux parotides qui soulèvent le lobule de l'oreille et la peau en avant de lui. La droite est un peu plus tuméfiée que la gauche. Les téguments qui les recouvrent sont normaux : ni rouges ni chauds, ils sont mobiles sur la glande.

La palpation, absolument indolore, fait percevoir les parotides augmentées de volume, de consistance ferme et uniforme sans noyau plus dur ou plus mou.

L'exploration de la région sous-maxillaire révèle une tuméfaction de celle-ci : mais la palpation permet de se rendre compte qu'il s'agit là, non pas d'une hypertrophie de la glande mais de la présence de plusieurs ganglions durs, lisses et mobiles.

La bouche est excessivement sèche, la malade est obligée de l'humecter fréquemment avec un peu d'eau. Les dents sont en bon état. La langue apparaît rouge, dépapillée, sèche. Les orifices des canaux de Sténon sont visibles des deux côtés ni rouges ni œdématiés.

Au niveau des paupières supérieures, sous le rebord orbitaire ,on constate une saillie des glandes lacrymales hypertrophiées, déformant, surtout à droite, le bord inférieur de la paupière qu'elle abaisse. On sent à

la palpation ces petites masses mobiles sous les plus superficiels et sur les plans profonds. Elles sont indolores.

On ne note pas de ganglions prétragiens, ni cervicaux.

Par ailleurs on ne trouve aucun signe pathologique oculaire. Les réflexes pupillaires, le fond d'œil, la mobilité du globe sont normaux.

Le reste de l'examen de la malade montre que les poumons et le cœur sont normaux. Avec une température de 38° le pouls bat à 100 et la tension artérielle est de 10 × 6 1/2.

La palpation de l'abdomen réveille un peu au-dessous de l'appendice xyphoïde (région qui, il y a 15 jours, était spontanément très douloureuse) un point encore sensible. Le foie est augmenté de volume, il déborde de un travers de doigt le rebord costal.

On ne perçoit pas d'hypertrophie splénique.

En dehors des ganglions inguinaux gauches, que la malade rapporte à la lymphangite qu'elle eut en Guyane on ne note aucune masse ganglionnaire hypertrophiée.

Rien à signaler à l'examen du système nerveux.

Enfin les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Tel était le tableau clinique que présentait la malade à son entrée. Dans les jours qui suivirent on fit de nombreux examens de laboratoire :

22 *octobre* : Examen du sang : Hémoglobine 70 %
Globules blancs 8.000
Globules rouges 4.850.000

Formule leucocytaire : Lymphocytes : 8
Polynucléaires : 70
Polynucléaires éosinophiles : 2
Mononucléaires : 12
Grands mononucléaires : 8

23 *octobre* : Bordet-Wassermann :
Antigène foie d'hérédo : H7 faible négatif à la limite.
Antigène Desmoulières : $\overline{\overline{H0}}$ positif total.

24 *octobre* : Ponction lombaire en position couchée :
pression : 45 m /m à l'appreil de Claude.
Albumine : 0.22
Glycorachie : 0.69 ° /oo.
Cellule de Nageotte : 1 lymphocyte.
Benjoin colloïdal : négatif.
Bordet-Wassermann : négatif.

25 *octobre* : on fait une épreuve à la pilocarpine : injection à la fesse de 1 centigramme.

Au bout de 3 minutes apparaît une sudation très abondante à la face, au front, aux oreilles, à la lèvre supérieure, au cou. Puis elle gagne les creux axillaires, les lombes. Finalement toute la peau est humide. Il se produit en outre une augmentation de la sécrétion salivaire qui donne à la malade une sensation agréable.

Le pouls passe de 100 à 118 pulsations à la minute ; il revient à 100 en 1 h. 1/4 et alors les phénomènes de sudation sont presque complètement disparus.

30 *octobre* : épreuve du réflexe oculo-cardiaque :

Avant l'épreuve : 104 pulsations à la minute.

Avec l'épreuve : 96 pulsations à la minute.

Pendant tout le mois d'octobre la température oscille entre 38° et 39°. L'état de la malade est stationnaire : l'affection rhinopharyngée existe toujours. Les parotides et les glandes lacrymales ne se sont pas modifiées.

Le 6 *novembre* on commence un traitement par le novarsénobenzol. 5 heures après la troisième piqure une crise épileptiforme apparaît sans cri, avec stentor, incontinence, signe de Babinski, mouvements géné-

ralisés plus marqués au membre supérieur droit, durant 20 minutes.

Le 21 on tente à nouveau de reprendre le traitement arsenical : mais une crise épileptiforme grave réapparaît à la 2e injection et une grosse adénopathie inguinale se développe en 6 semaines.

Un nouvel examen du sang pratiqué le 11 novembre donne des renseignements comparables au premier :

Hémoglobine 75 %
Globules blancs 5.900
Globules rouges 3.600.000
Formule leucocytaire : Lymphocytes : 4
Polynucléaires : 64
Mononucléaires : 12
Grands mononucléaires : 28

3 décembre : Bordet-Wassermann :

Antigène : foie d'hérédo H7 négatif.

Antigène : Desmoulières H2 positif, très légèrement atténué.

On tente encore une injection de novar et le 5 décembre on constate une éruption sur tout le corps et l'augmentation des ganglions.

9 décembre : consultation de Milian :

L'éruption présentée est une érythrodermie vésiculo-œdémateuse arsenicale à son début, d'où nécessité de cesser définitivement et pour toujours le traitement au 914 chez cette malade.

Quant aux adénopathies inguinales, elles sont probablement le réveil de lésions anciennes spécifiques (activation d'un accident au début d'un traitement).

Il est préférable de continuer le traitement par des

injections quotidiennes de cyanure de Hg à 1 centigr. Traitement de choix puisqu'il traite en même temps la syphilis et l'érythrodermie par ses propriétés diurétiques.

10 décembre : le traitement est institué et continué journellement malgré l'apparition d'un léger œdème à la face et au pied gauche et la présence de traces d'albumine.

17 décembre : il est noté une grosse amélioration : en particulier l'hypertrophie parotidienne et lacrymale a presque complètement disparu ; elle persiste un peu à droite qui était le côté le plus volumineux.

Vers la fin du mois on peut dire que la maladie de Mikulicz, présentée par cette malade, a complètement régressé.

Mais ce n'est pas la guérison de la malade : bien au contraire, dans les mois qui suivent apparaîtront de nombreuses manifestations de tuberculose.

L'adénopathie inguinale n'a pas rétrocédé ; une biopsie est pratiquée le 15 janvier qui montre la présence de cellules géantes signant l'origine tuberculeuse de celle-ci.

Puis, vers cette même époque, se produit une inflammation pleurale bilatérale avec signe du sou positif sans toutefois que la ponction exploratrice ramène de liquide.

Enfin le foie est toujours gros débordant de trois travers de doigt les côtes et l'abdomen légèrement météorisé est sensible à la palpation. L'atteinte par le bacille de Koch s'est donc très généralisée. L'état général s'altère et, si la température paraît s'améliorer

actuellement, n'oscillant qu'entre 37° et 38°, elle a passé par des phases de grandes oscillations, entre 37°5 et 39°. La malade a maigri considérablement et se plaint de sueurs abondantes.

Il est enfin quelques faits intéressants à noter : la malade, dont l'affection rhinopharyngée n'est que légèrement améliorée, a fait une conjonctivite aiguë, puis de petites ulcérations périlimbiques qui ont guéri assez facilement. — Vers le mois de mars, environ 3 mois après la disparition de l'hypertrophie glandulaire, la salivation est revenue un peu. Elle est loin, certes, de la normale, mais la malade se trouve un peu moins gênée.

Il s'agit donc d'une malade qui a présenté une maladie de Mikulicz caractérisée par l'atteinte des parotides et des glandes lacrymales, précédée par une affection du rhinopharynx, et une diminution de la salivation. L'évolution en a été relativement rapide puisque, remarquée en septembre, elle a disparu en décembre. Cette malade est par ailleurs peut-être une syphilitique puisque les B.-W. ont été, les uns complètement négatifs, les autres très légèrement positifs, et qu'on ne trouve aucun signe clinique de spécificité, mais certainement une tuberculeuse, et c'est à l'influence du bacille de Koch que l'on doit de constater ici des signes anormaux au cours d'un syndrome de Mikulicz, comme l'existence de ganglions et l'augmentation du volume du foie. L'observation nouvelle que nous venons de présenter a donc l'intérêt de prêter à la discussion sur la pathogénie de la maladie de Mikulicz,

DIAGNOSTIC

La symptomatologie et l'évolution de la maladie de Mikulicz sont assez typiques pour que, dans la majorité des cas, le diagnostic soit relativement aisé. Seules les formes anormales peuvent présenter quelques difficultés.

En principe le diagnostic repose sur cet ensemble de caractères : hypertrophie glandulaire bilatérale atteignant un plus ou moins grand nombre de glandes lacrymo-salivaires.

Affection à marche lente et chronique, sans atteinte de l'état général, de pronostic bénin.

Affection ne s'accompagnant d'aucune modification de la formule sanguine, d'aucun trouble du système lymphatique et des viscères (le foie et la rate sont normaux).

Ces signes fondamentaux nous font facilement éliminer *les processus aigus* des glandes lacrymales et salivaires. Ils peuvent évoluer de différentes façons : soit que, revêtant l'allure d'une phlegmasie aiguë, ils rétrocèdent en 10 à 15 jours, soit qu'après un début franc, ils mettent 1 à 2 mois à disparaître, ou bien encore, qu'étant apparus brusquement d'une façon aiguë, ils deviennent stationnaires. C'est alors surtout

que les signes inflammatoires ayant cédé on pourrait croire à une maladie de Mikulicz ; mais la notion du mode de début et l'évolution par poussées subaiguës plus ou moins éloignées affirment facilement le diagnostic.

Du reste ces affections aiguës (en dehors des oreillons, affection primitive à symptomatologie bien typique) surviennent dans la majorité des cas à la suite d'infections diverses telles que amygdalites, rougeole, grippe, infection urétrale.

Les processus chroniques des glandes salivaires et lacrymales sont donc surtout à distinguer de la maladie de Mikulicz. Les uns en sont facilement séparables par la présence d'autres signes : en premier lieu la leucémie lymphoïde dont le tableau est bien particulier avec l'atteinte de l'état général, l'anémie, les troubles du système lymphatique, l'hypertrophie des ganglions, de la rate et du foie. Surtout la modification de la formule sanguine qui viennent signer l'affection.

La pseudo-leucémie ou leucémie aleucémique est parfois plus difficile à diagnostiquer parce qu'ici la formule sanguine est normale ; mais le tissu lymphatique est hypertrophié partout où il se trouve. Il est exceptionnel qu'il y ait localisation unique au niveau des glandes salivaires et lacrymales. La biopsie, à la rigueur, pourrait venir lever les doutes. Le diagnostic n'est cependant pas aisé, car on retrouve dans la littérature plusieurs observations étiquetées « Maladie de Mikulicz » et qui correspondent à ces formes de lymphadénie aleucémique : telles des observations de

Van Duyse, Reymond, Adler, Marcuse, Axenfeld, Zirm, Senator, Lüdin, Hayward, Pinch, Toni, etc...

Du reste, certains auteurs, considérant toutes les formes intermédiaires entre la maladie de Mikulicz et la leucémie, ont estimé que le syndrome de Mikulicz n'avait aucune raison de subsister (Meller, Wallenfang). D'autres ont pensé que le syndrome pouvait se montrer avec ou sans symptômes simultanés de pseudo-leucémie ou de leucémie (van Brunn, van Duyse). D'autres, enfin, ont admis le syndrome, mais avec deux formes : une forme aiguë et une forme chronique. Dans la forme chronique se plaçaient les états leucémiques, pseudo-leucémiques et la maladie de Mikulicz (Sneguireff). Ces théories sont en contradiction avec celle qui est actuellement à la base de la maladie de Mikulicz et que nous avons énoncée au début de ce chapitre.

Cheinisse a su clairement exprimer l'importance de cette distinction entre syndrome de Mikulicz et hypertrophie leucémique ou pseudo-leucémique des glandes lacrymales et salivaires en écrivant :

« Quelque complètes que soient ces analogies histologiques, il n'en reste pas moins que, cliniquement, la maladie de Mikulicz ne saurait être confondue avec les manifestations leucémiques des glandes lacrymales ; dans la première, le processus reste strictement localisé aux glandes salivaires et lacrymales et ne s'accompagne ni d'hypertrophie des ganglions lymphatiques, ni de troubles généraux ; tandis que, dans la leucémie, le gonflement des glandes en question ne constitue qu'une des manifestations d'un état

morbide complexe et généralisé qui se traduit par des adénopathies multiples et par toute une série de désordres plus ou moins graves. Le pronostic essentiellement favorable dans les cas de la première catégorie est, au contraire, des plus graves lorsqu'il s'agit d'une leucémie ».

D'autres processus chroniques peuvent se voir au niveau des glandes lacrymales et salivaires posant le diagnostic avec les formes incomplètes. Nous éliminerons rapidement certaines tumeurs rares et exceptionnellement bilatérales telles les kystes, les angiomes, les tumeurs mixtes de même que les néoplasmes et les lymphadénomes.

Les *parotidites toxiques*, iodique, mercurielle, cuprique ou saturnine qui, par leur début insidieux, leur bilatérarité, l'absence de douleurs et de fièvre, leur chronicité simulent la maladie de Mikulicz, en sont facilement distingués tant par les autres signes d'intoxication (diarrhée, douleur épigastrique, paralysies, gingivite, stomatite...) que par les anamnestiques.

La *parotide tuberculeuse* présente au début surtout quelques analogies avec la maladie de Mikulicz : gonflement généralisé de la glande, mais mal limité, consistance uniformément ferme d'abord, mais avec, plus tard, quelques points ramollis. Peau normale puis tendue, rouge œdématiée. — Nous voyons donc que le tableau change d'aspect au cours de l'évolution. Il faut ajouter à cela que cette affection est presque toujours unilatérale, qu'elle coexiste avec des lésions de tuberculose pulmonaire. Elle peut encore revêtir une forme plus différenciée quand des foyers

circonscrits se sont ramollis donnant l'impression de véritables abcès froids.

La *syphilis des glandes lacrymales et salivaires* est encore une affection rare et rarement bilatérale. Elle peut revêtir deux formes : l'une précoce donne une hypertrophie ferme des glandes qui conservent leur aspect lobulé, mais la peau peut devenir rouge, tendue, œdématiée. Par ailleurs il existe dans les territoires correspondants une adénopathie caractéristique : pré-auriculaire pour les glandes lacrymales, sous-maxillaire et cervicale pour les parotides et les glandes sous-maxillaires. Le diagnostic peut cependant être très hésitant : l'épreuve du traitement est d'un grand appoint.

L'autre forme est encore plus distincte, elle survient dans la syphilis tertiaire. Il s'agit de gommes des glandes intéressées.

Frenkel en 1908 décrivit un syndrome particulier sous le nom *d'hypertrophie salivaire physiologique*, question que reprit Sarda dans sa thèse de 1912. Le tableau clinique qu'ils en donnent est en tous points comparable à celui d'une maladie de Mikulicz localisée aux glandes salivaires :

« Dans le syndrome de Mikulicz physiologique sont intéressées les glandes parotides, sous-maxillaires et sublinguales qui sont augmentées de volume, ont une consistance dure, sont indolores et ne présentent aucun trouble fonctionnel.

« L'hypertrophie glandulaire est symétrique des deux côtés avec légère variation, tant dans le degré de l'hypertrophie des deux côtés que dans le degré

d'augmentation de volume du côté des parotides ou des glandes salivaires ».

Le gros argument différentiel devient alors l'élément histologique. Une préparation microscopique de Frenkel, une autre de Jayle ont montré l'intégrité absolue des acini et l'aspect tout à fait normal des cellules sans infiltration leucocytaire.

Frenkel fait une telle place au syndrome physiologique dont il est le père, qu'il écrit :

« Si l'on fait abstraction de la forme aiguë et des cas avec leucémie ou lymphadénie qu'il faut séparer complètement de la forme que nous étudions ici, on peut admettre que, dans la grande majorité des cas où toute étiologie précise fait défaut, il s'agit d'un processus pathologique des glandes lacrymales orbitaires (inflammation chronique, tumeurs bénignes), qui est venu se greffer sur un sujet atteint de l'hypertrophie physiologique des glandes salivaires. Étant donné la grande fréquence de ce dernier symptôme physiologique, il n'y a rien de surprenant que certaines altérations de la glande orbitaire aient été constatées précisément sur des individus sans hypertrophie salivaire. Ainsi a été créé un syndrome complexe artificiel, qui a une apparence typique, alors qu'il n'y a eu, en réalité, qu'une seule lésion pathologique, celle des glandes orbitaires ».

Il semble donc bien que, pour lui, hypertrophie lacrymale et hypertrophie salivaire sont deux choses totalement différentes, l'une étant pathologique, l'autre physiologique. Admettre cette dualité nous paraît bien hasardé, puisque tous les signes cliniques sont

identiques, puisque contrairement à ces deux examens microscopiques sur lesquels reposent en partie cette théorie, la plupart des examens histologiques révèlent d'une part des lésions des parotides, d'autre part des lésions comparables sinon identiques des glandes lacrymales et salivaires. Et puis comment concilier le caractère physiologique de ce syndrome (d'après lequel par définition rien ne doit être modifié dans le fonctionnement des glandes), avec ces observations de plus en plus nombreuses où on trouve un trouble parfois très marqué de la sécrétion tant salivaire (gorge sèche, déglutition très pénible) que lacrymale (« pleurer sans larmes »).

Il nous semble donc difficile d'admettre cette distinction entre la maladie de Mikulicz et le syndrome physiologique de Frenkel. Nous pensons que ce syndrome doit être rattaché aux formes anormales, salivaires et frustes de cette affection.

De l'exposé de ce diagnostic il ressort bien que l'affection présentée par notre malade est une maladie de Mikulicz. En effet, aucune altération sanguine ne peut la faire placer parmi les leucémies ; l'adénopathie qui était constatés dès le début est d'origine tuberculeuse comme l'a montré la biopsie. La tuberculose des glandes lacrymales et salivaires, outre qu'elle a rarement cet aspect, n'a pas cette évolution et il serait curieux que cette localisation du bacille de Koch se fût guérie alors que se développaient partout ailleurs de nombreuses lésions. Quant à la syphilis, nous avons vu que la malade n'en avait aucun stigmate et que les

B. W. étaient les uns totalement négatifs, les autres très faiblement positifs : il est vrai qu'il semble que le novarsénobenzol et le cyanure de mercure ont fait rétrocéder cette affection. Mais nous dirons, à propos du traitement, les heureux effets de la médication arsenicale même en dehors de toute syphilis.

PATHOGÉNIE

La première théorie pathogénique de cette affection est celle qu'en a proposée Mikulicz lui-même. Pour lui il s'agit d'une *infection locale*, d'une conjonctivite dont l'agent microbien gagne directement les glandes lacrymales réalisant la manifestation primitive : l'hypertrophie des glandes lacrymales. Puis par les canaux lacrymaux l'infection se propage au rhinopharynx et aux glandes salivaires. Donc la lésion initiale est toujours une conjonctivite : car pour Mikulicz la maladie qu'il décrit comprend d'une façon obligatoire l'hypertrophie lacrymale. Il n'admet pas, en effet, dans sa description clinique les formes purement salivaires qu'on y a rattachées depuis.

Cette théorie infectieuse a été reprise également par Cheinisse et Saunol. Cüttler signale un cas de maladie de Mikulicz à la suite d'un iritis, Sabrazès à la suite d'une infection gingivo-dentaire ; Weyland, dans sa thèse, rapporte que presque tous les malades qu'il a observés présentaient une dentition très défectueuse.

Notre malade a également présenté, au début, une infection nasale puis pharyngée, accompagnée d'une légère réaction conjonctivale. On a combattu cette théorie, en faveur de laquelle Tondeur invoque l'em-

bryologie : mêmes bourgeons pleins et cylindriques de l'épithélium profond d'une muqueuse, engendrant des glandes ayant une structure très voisine, ce qui expliquerait la similitude de réaction en présence de l'infection. L'infection des muqueuses n'a pas toujours été rencontrée. Elle a été constatée parfois au cours d'une maladie de Mikulicz déjà en évolution, par suite de la diminution des sécrétions salivaires et lacrymales, donc secondaire et non primitive. Enfin elle expliquerait difficilement la symétrie des lésions.

Pour d'autres auteurs il s'agit d'une *infection d'ordre général.* La tuberculose et la syphilis sont surtout les causes invoquées.

La théorie syphilitique a eu pour premier défenseur Guttmann, puis Osler, de Jong, de Massary et Tockmann, Théodoresco ; et elle a fait le sujet de la thèse de Moscovici. Dans les conclusions de cette thèse, nous trouvons cette opinion très catégorique : « Ce syndrome, pour nous, n'est qu'une localisation de la syphilis, soit sur les glandes lacrymales, soit sur les glandes salivaires, soit sur les deux à la fois. C'est la syphilis des glandes lacrymo-salivaires ».

Il est évident que l'on a signalé de nombreuses observations de maladie de Mikulicz chez des syphilitiques ; il est également certain que l'on a obtenu de bons résultats avec les traitement antisyphilitiques. Nous verrons que les iodures, l'arsenic, le mercure ont été employés avec succès par certains.

Notre cas, à ce point de vue, prête à la discussion. Les B. W. ont été légèrement positifs pour quelques-uns, complètement négatifs pour d'autres ; en conclure

à la syphilis est donc hasardé, d'autant plus qu'on ne note aucun signe clinique de syphilis. Une adénopathie avait pu faire penser à une adénopathie spécifique et son accroissement au cours d'un traitement arsenical puis mercuriel à un phénomène de réactivation, mais la suite des événements et une biopsie ont montré la nature tuberculeuse de cette adénopathie. Il est vrai que l'amélioration de l'hypertrophie glandulaire de cette malade s'est produite au cours de ces traitements. Mais nombreux sont les cas où cette thérapeutique, pratiquée en dehors de toute syphilis, a donné de bons résultats.

Contre cette théorie syphilitique s'élèvent toutes les observations où manque cette affection, et surtout l'histologie qui n'a pas encore, semble-t-il, montré la présence du tréponème.

Il paraît donc difficile d'admettre la conclusion si absolue de Moscovici ou celle de Théodoresco, à peu près comparable.

Le bacille de Koch a été accusé par nombre d'auteurs d'être l'agent causal de la maladie de Mikulicz. Deux d'entre eux Napp et Plitt rapportent des cas où la tuberculose lacrymo-salivaire a été affirmée par le microscope qui, dans les préparations histologiques, a montré, outre des cellules géantes, des bacilles de Koch.

Mais la plupart des observations qui servent de base à cette théorie ont trait à des malades tuberculeux avérés chez lesquels s'est développée une maladie de Mikulicz. Van Duyse, Flincher, Igersheimer et Poliot, Gougerot et d'autres ont publié de ces cas.

Notre cas prête ici encore à discussion. Chez notre malade une poussée de tuberculose s'est développée, surtout, semble-t-il, depuis son séjour à l'hôpital et peut-être sous l'influence du traitement arsenical. Il est un fait curieux à noter : alors que la tuberculose évoluait là où elle préexistait (ganglions) et frappait des organes ne paraissant pas encore touchés (plèvre, foie, péritoine), elle aurait rétrocédé uniquement au niveau des glandes lacrymales et salivaires ! Si le bacille de Koch est en cause dans la maladie de Mikulicz, pourquoi, dans notre cas, la maladie aurait-elle guérie justement au cours d'une poussée de tuberculose ?

La grosse objection faite à la théorie bacillaire est encore l'anatomie pathologique. L'aspect histologique de la tuberculose lacrymale ou salivaire est, en effet, très différente de celle si spéciale de la maladie de Mikulicz.

Apert, en 1904, a proposé une nouvelle théorie pathogénique de l'affection qui nous intéresse : *la théorie endocrinienne.* Il rapporte une observation d'une maladie de Mikulicz survenue chez un individu présentant, par ailleurs, des signes d'insuffisances génitale et thyroïdienne.

Après lui, Léopold Lévi et H. de Rothschild, de Jong et Joseph, Sicard et Leblanc, Méry, Girard et Desrochettes et surtout Berthon dans sa thèse ont repris cette théorie ou en ont montré des exemples. Comment se produirait l'hypertrophie glandulaire ? Là les avis varient. Pour Berthon, il y aurait vraisemblablement hypertrophie compensatrice. Pour Méry,

Girard et Desrochettes le rôle du sympathique serait important. Leur malade présentait un état sympathicotonique, peut-être sous la dépendance d'un trouble de fonctionnement des glandes à sécrétion interne. Or l'excitation du sympathique innervant les glandes salivaires et lacrymales produit un arrêt de sécrétion et même une sécrétion paralytique que Weyland a signalé dans sa thèse. Mais d'après ces auteurs eux-mêmes il reste à démontrer que « sous l'influence du sympathique les glandes salivaires et lacrymales peuvent s'infecter et secondairement être le siège de réactions scléreuses ».

Quoiqu'il en soit l'intervention du sympathique expliquerait parfaitement la symétrie des lésions lacrymales et salivaires. En effet, l'anatomie nous apprend que dans le bulbe, sous la protubérance, existent trois centres très proches : les noyaux lacrymal, salivaire supérieur et salivaire inférieur. L'influx nerveux partant du premier noyau suit le facial jusqu'au ganglion géniculé puis le grand nerf pétreux superficiel, le nerf vidien jusqu'au ganglion sphénopalatin ; de là il suit le nerf maxillaire supérieur et le nerf lacrymal pour aboutir à la glande lacrymale.

Du noyau salivaire supérieur il passe par l'intermédiaire de Wrisberg, la corde du tympan, le nerf lingual du trijumeau jusqu'au ganglion sous-maxillaire ; il emprunte ensuite le nerf sublingual qui va à la glande sublinguale d'une part et, d'autre part, par l'intermédiaire du ganglion de Langley à la glande sous-maxillaire.

Enfin du noyau salivaire inférieur l'influx nerveux

passe par le IX, le ganglion pétreux d'Andersh, le nerf de Jacobson, le petit nerf pétreux profond, le ganglion otique et le nerf auriculo-temporal, il arrive à la parotide. Ce serait le voisinage de ces trois centres qui expliquerait la symétrie des lésions et l'atteinte de ces glandes.

Les mêmes auteurs posent enfin une question très intéressante, mais qui ne semble pas avoir encore reçu de réponses fermes : y a-t-il, au cours de la maladie de Mikulicz, lésion du pancréas, cette glande si comparable aux glandes salivaires et lacrymales ?

Contre cette théorie, très satisfaisante à première vue, plusieurs critiques se sont dressées.

On n'a pas démontré les lésions du bulbe qui intéresseraient les centres sympathiques. Si ces centres sont si voisins, il faudrait admettre qu'ils sont cependant assez distincts pour permettre des lésions isolées dans les cas de maladie de Mikulicz incomplète.

Il n'en reste pas moins que cette théorie est intéressante surtout à l'heure actuelle où la pathologie du sympathique est si en honneur.

Telles sont les principales théories qui dominent dans la pathogénie de la maladie de Mikulicz.

Nous n'avons pas voulu retenir les idées de Wallenfang qui, avec Meller, van Brum, van Duyse ne veut pas séparer cette affection de la leucémie à cause de toutes les formes intermédiaires qui existent ; ni celles de Sneguireff mélangeant à la fois dans un même syndrome les affections aiguës et chroniques présentant une augmentation de volume des glandes lacrymo-

salivaire. Ces faits sont trop en désaccord avec les faits cliniques généralement décrits pour mériter de s'y arrêter plus.

Il n'en reste pas moins que la pathogénie de cette affection est encore obscure. Les théories infectieuses locale (conjonctivale et rhinopharyngée) et générale (syphilitique, tuberculeuse), la théorie endocrinienne simple ou associée à une théorie nerveuse, toutes ont à leur actif des faits extrêmement sérieux, mais toutes prêtes à des critiques qui les empêchent de s'imposer.

Les circonstances étiologiques n'apportent pas d'éclaircissement : on sait seulement que c'est une maladie des adultes jeunes, parfois des enfants. Certains cas sont congénitaux (Souques et Chené) ou même familiaux (Frenkel).

TRAITEMENT

Les traitements tentés contre la maladie de Mikulicz sont nombreux. Tous sont signalés comme ayant à leur actif des cas de guérison : aucun jusqu'à ce jour n'a présenté de résultats constants. C'est ce qui confirme l'idée que la maladie de Mikulicz n'est sans doute pas due à une cause unique.

Haltenhoff a obtenu de bons résultats avec l'iodure de fer.

Külbs signale des cas d'améliorations rapides en 7 semaines avec l'iodure de potassium à la dose de 3 gr. par jour associé à des frictions locales à l'onguent gris. Guttmann, Romme, Sicard et d'autres, ont obtenu également des effets heureux avec cet iodure. Ranzi, par contre, signale un échec complet ; de même Weyland n'a obtenu aucun résultat concluant chez un des malades qui ont fait le sujet de sa thèse.

Le traitement arsenical a été employé à hautes doses et longtemps continué par Fuchs d'abord, puis Cuttler, Portmann et d'autres. Nous avons dit qu'il avait été tenté chez notre malade, mais que, par suite d'intolérance (crises épileptiformes, éruption arsenicale), il avait dû être rapidement abandonné. La dose totale de novarsénobenzol injectée n'avait pas dépassé

1 gr. 85. Ce médicament ne pouvant pas être continué, des injections de cyanure de mercure ont été pratiquées et c'est très rapidement, à la 7e injection, qu'est signalée la diminution des glandes lacrymales et des parotides.

La médication mercurielle avait été déjà préconisée : nous l'avons vue pratiquée en friction à l'onguent gris par Kulbs. De Massary a fait, à l'un de ses malades, syphilitique certain, 12 injections de 2 centigrammes de biiodure de mercure, mais il a continué par 4 injections de novarsénobenzol d'un total de 3 gr. 20, en même temps qu'il lui faisait ingérer 30 grammes d'iodure de potassium. Il est donc difficile, dans ce cas, de savoir quel médicament a agit ; cependant il est signalé, dans la thèse de Moscovivi qui relate ce cas, que les glandes lacrymales sont redevenues normales 3 semaines environ après le début du traitement, les parotides, très diminuées de volume, restaient encore fermes et quasi ligneuses. Moscovici conclut : « Nul doute que si on avait pu persévérer (la cure spécifique avait été interrompue pour des raisons extra-médicales), les parotides auraient encore bénéficié du traitement. A noter que, parmi les trois médicaments employés, l'arsénobenzol nous a semblé avoir l'action la plus énergique ».

Lorsqu'une insuffisance glandulaire semble être en cause, l'opothérapie est indiquée : tels les cas de de Jong et Joseph, de Parmentier et Chabrol, de Gougerot.

Enfin, dans la thèse de J. Weyland, nous relevons des données intéressantes au point de vue thérapeutique.

D'abord l'emploi de la pilocarpine, non pas seulement comme épreuve physiologique, mais pour soulager les malades quand la salivation est très diminuée. Les résultats ne sont, certes, pas constants : sur les 3 malades examinés dans le service de M. Pasteur Vallery-Radot avec MM. Blamoutier et Deron, une malade en a obtenu une amélioration très nette.

« Notre malade prenait *per os*, chaque jour, une demi-heure avant les deux principaux repas, une cuillerée à café contenant 5 milligrammes de pilocarpine en solution, donc 1 centigramme par jour. Au bout de quinze jours, la malade se sent nettement mieux et mastique plus facilement ; la bouche est un peu plus humide et on constate l'écoulement de la salive qui paraît venir uniquement du côté gauche (la parotide droite étant complètement atrophiée) ».

Mais c'est une médication à surveiller de près, car on peut voir survenir « une sudation très forte, des épistaxis, de la céphalée, des vomissements et une diarrhée noire très liquide et extrêmement abondante ».

En second lieu, après Ranzi (1905), Pfeiffer (1906), Séjournet, Saussol et d'autres auteurs encore, J. Weyland vient insister sur l'heureux effet du traitement par les rayons X : nous citerons cette observation qui montre bien l'intérêt de cette thérapeutique :

« Malade 1. Traité par le docteur Gibert, radiologiste des hôpitaux, et qui a bien voulu indiquer la technique qu'il a adoptée.

« Du 18 mars au 29 avril 1926, on lui a fait six applications de radiothérapie moyennement pénétrante,

à la dose d'une séance par semaine. Chaque séance comportait une irradiation de chaque parotide.

« Appareillage à bobines donnant une tension de 25 centimètres d'étincelle (environ 120.000 volts).

« Distance focale : 25 centimètres. Filtre : 5 millimètres d'aluminium.

« Dose reçue à chaque séance et sur chaque parotide : 500 R (ou 2 H5).

« A la troisième séance, diminution appréciable de ses parotides.

« A la quatrième séance, effacement a peu près complet de la tuméfaction parotidienne et état plus humide de la bouche.

« A la cinquième séance, disparition complète de toute tuméfaction appréciable.

« Il est fait une sixième séance, après laquelle la guérison apparente est totale. Nous disons guérison apparente, car, si l'hypertrophie parotidienne a disparu complètement, les résultats fonctionnels ne sont pas absolument parfaits, et on ne peut parler d'une *restitutio ad integrum*. Cependant, ils sont appréciables ; la bouche est moins sèche, la sécrétion parotidienne semble réapparaître et la malade peut s'alimenter.

« Le 4 mars 1926, l'injection de pilocarpine provoque chez lui une sudation abondante, mais pas la moindre sécrétion salivaire.

« Trois mois après, et à la suite du traitement par les rayons X, la même épreuve entraîne encore une sudation abondante, surtout dans la région frontale,

mais, de plus, on constate un écoulement salivaire par les canaux de Sténon ».

Weyland signale quelques particularités du traitement :

Augmentation des parotides le soir de chaque application, disparaissant le lendemain matin.

Une heure après la séance, salivation abondante mais de courte durée. Ce traitement par les rayons X du syndrome de Mikulicz paraît donc un traitement très intéressant étant donnés les cas publiés actuellement qui lui sont favorables.

Cependant il est des exèmples réfractaires à toute thérapeutique, il est des cas fort avancés où la tuméfaction atteint un volume considérable et gênant, surtout lorsqu'il s'agit des glandes lacrymales. La vision peut être très diminuée par suite de la fermeture plus ou moins complète de la partie externe des paupières. A ces cas est réservé le traitement chirurgical, l'ablation de la glande hypertrophiée en totalité ou en partie seulement : opération facile et sans danger.

CONCLUSIONS

1° L'accord existe actuellement sur *l'aspect clinique* de la maladie de Mikulicz.

On lui décrit une forme complète avec hypertrophie symétrique des glandes lacrymales et salivaires (parotides, sous-maxillaires, sublinguales), des formes incomplètes multiples mais surtout deux types : la forme lacrymale et la forme salivaire (cette dernière que Mikulicz ne voulait pas faire rentrer dans l'affection qu'il décrivait).

2° L'accord existe également sur *l'anatomie pathologique* : infiltration lymphocytaire du tissu interacineux, puis production de tissu conjonctif réalisant ce que certains ont appelé la cirrhose des glandes lacrymales et salivaires.

3° De même la *bénignité* de cette affection est admise par tous ; en particulier il n'y a jamais de métastases.

4° La *pathogénie*, par contre, reste encore obscure : de toutes les théories en présence, aucune n'est suffisamment sans critique pour s'imposer. Quatre surtout sont à retenir :

a) Théorie de l'infection locale (conjonctivite, affection rhinopharyngée).

b) Théorie de l'infection générale (tuberculose, syphilis).

c) Théorie endocrinienne simple.

d) Théorie endocrinienne avec participation du système nerveux sympathique.

5° Aux nombreux agents thérapeutiques employés depuis longtemps, et dans certains cas avec de bons résultats, comme chez notre malade, s'est ajouté, depuis quelques années surtout, le traitement curatif par les rayons X et symptomatique par la pilocarpine qui a soulagé des malades dont l'état général s'était altéré par suite d'une diminution marquée de la salivation.

Vu :
Le Doyen,
H. Roger

Vu :
Le Président de Thèse,
F. Terrien

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
LAPIE

BIBLIOGRAPHIE

ARNOLD ET BECKER. — *Doppelseitiges symmetrische gelagenes Lymphadenom der Orbita* (Graefes Arch. f. Ophtalm., 1872, t. XVIII, p. 2).

ASKEY. — *A case of Mikulicz's disease* (Proc. R. S. Med. Lond., 1912-1913, Laryng. Sect.).

AUBINEAU. — *Un cas de maladie de Mikulicz* (Ann. d'occul., Paris, 1912).

BAAS. — *Ein Fall von symmetr. Geschwülsten der Thränendrüsen, der Lider, von Mund (und Schlund?) Schleimhaut (auch Kehlkopf)* (Drüsen, Zeitschr. f. Augenheilk. 1903).

BARJON et LACOUR. — *Un cas de maladie de Mikulicz* (Soc. nat. de Méd. de Lyon, 3 mai 1909).

BERTHON. — *Contribution à l'étude du syndrome de Mikulicz*, Thèse Paris 1911-1912.

BOURGES. — *A propos de deux cas de syndrome de Mikulicz* (Bull. et Mém. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1924).

CHEINISSE. — *La maladie de Mikulicz* (Sme. méd., 25 janv. 1905).

CHUITTON et AUBINEAU. — *Succès de la radioth. et de la radiumth. dans un cas de maladie de Mikulicz* (Arch. d'électr. méd. 1912).

COMBY. — *La maladie de Mikulicz* (Arch. de méd. d. enf., Paris, 1922 et Rev. de stomatol, Paris, 1922).

CUTTLER. — *Symmetrical enlargement of parotid and lacrymal glands ; nodular iritis* (Méd. News, 1904).

DEBIERRE. — *Un cas de tuméfaction symétrique des glandes lacrymales et parotidiennes* (Rev. gén. d'ophtalm., oct. 1893).

Duyse (van). — *Tuberculose atténuée des glandes lacrymales* (Arch. d'opht., 1896).

— *Contribution à l'étude des tumeurs sym. lymphomateuses des glandes lacrymales et salivaires* (Arch. d'opht., déc. 1905).

Elliot et Sugram. — *Maladie de Mikulicz* (Clin. opht., Paris, 1911).

Fleischer. — *Ein Fall. von eigentümlicher symm. Thrænen und Ohrspeicheldrüsenschwellung mit Erkrankung der Konjonctiva* (Klin. Monatsbl. für Augenheilkunde, 1902).

— *Diskussion zur Demonstration eines Falles von Mikuliczschen Erkrankung mit augensprochener Iristuberculose* (Opht. Klinik, 1907).

— *Ueber Beziehungen der Mikuliczschen Krankheit zur Tuberkulose und Pseudoleukoemie* (Klin Monatsbl. f. Aug.. 1910).

Fontoynout. — *Mangy* (Presse méd., 3 juin 1911).

Frenkel. — *Sur le syndrome de Mikulicz à l'état physiologique* (Prov. méd. 1908 ; Arch. méd. de Toulouse, 1909 et Bul. Soc. méd. hôp., 1912).

— *Nouvelles recherches sur le syndrome physiologique* (Ophtal. provinciale, 1909).

Frenkel et Levat. — *Contribution à l'étude de la maladie de Mikulicz* (Toulouse médical, 1908).

Fuchs. — *Gleichzeitige Erkrankung der Trænendrusen und der Parotiden* (Beitrage zür Augenklinik, 1891).

Galezowski. — *Inflammation des deux glandes lacrymales* (Recueil d'opht., juillet 1886).

Gougerot. — *Syndrome de Mikulicz avec symptômes d'hypoovarie évidente, hypothyroïdie, hypoépinéphrie probable chez un tuberculeux* (Paris médical, 1911).

Gouget. — Société méd. des hôp., 17 juin 1910.

— *L'évolution des idées médicales sur la maladie de Mikulicz* (Presse Médicale, 1913).

Guillain, Kudelski et Lieutaud. — *Syndrome de Mikulicz apparu au cours d'une encéphalite épidémique* (Bull. de l'Acad. de méd., 1922).

Guttmann. — *Mikuliczsche Krankeit in ihrer Beziehung zur Lues* (Berlin, Klein. Wochenschr, 1907, n° 36).

Hæckel. — *Beitrag zur Kenntniss der symm. Erkrank der Trænen und Mundspeicheldrüsen* (Arch. f. Klin. chir., 1902).

Haltenhoff. — *Hyperplasie lymphatique des glandes lacrymales et salivaires* (Annal. d'oculist., 1889).

Heine. — *Ueber Augener krankungen bei Mikuliczsche Symptomen komplex* (Arch. f. Augents., München, 1925).

Igersheimer und Fuld.— *Ueber die Beziehungen der Mikuliczschen Krankheit zur Tuberculose* (Arch. f. ophtalm, 1910).

Jeanselme. — *Syndrome de Mikulicz et syphilis* (Médecine, nov. 1921).

Jong (de) et Joseph. — *Un cas fruste de Syndrome de Mikulicz* (Bull. de la Soc. méd. des hôpit., 24 janv. 1908 et 4 déc. 1908).

Joseph et Haas. — *Syndrome fruste de Mikulicz avec infantilisme et iridochoroïdite gommeuse* (Soc. d'ophtalm. de Paris, 14 janv. 1908).

Kulbs. — *Ueber Mikuliczschen Krankheit* (Mitteil. ans den grenzgebieten der med. und chir., 1908).

Kummel. — *Beitrage zur Lehre von der symm. Erkrankung der Thrænen und Mundspeicheldrüsen* (Mitteil. aus den Grenzgebieten der méd. und chir., 1897).

Lagrange. — *Journal de médecine de Bordeaux*, 1900.

Lapersonne (de). — *Dacryoadénite syphilitique* (Arch. d'opht., déc. 1902).

Léri et Guttmann. — *Hypertrophie simple, congénitale, familiale, héréditaire et régionale des diverses glandes salivaires* (Bull. Soc., méd. des hôp., 18 oct. 1912).

Letulle et Louis Duclos. — *Maladie de Mikulicz* (Bull. et mém. de la société fr. d'ophtal., 1929).

Letulle. — *Deux observations de kystisamygdaloïdes à épithélium cylindrique de la région parotidienne* (Bull. de l'Assoc. fr. du Cancer, 1924).

Massary (de) et Tockmann. — *Syndrome de Mikulicz à début rapide simulant les oreillons chez un spécifique* (Bul. Soc. méd. des hôp., 1918).

Méry, Girard et Desrochettes. — *Maladie de Mikulicz avec état de sympathicotonie et syndrome polyglandulaire fruste* (Bul. Soc. méd. des hôp., 1921).

Mikulicz. — *Verein für aissenschafliche Heilkunde zu Kœnigsberg* (Berlin, Klinischwochensch., 10 sept. 1888).

— *Ueber eine eigenartige symm. Erkrankung der Thrænen und Mundspeicheldrüsen* (Beitrage. z. Ch. Festschrift gewidmet Th. Billroth, Stuttgart, 1892).

Moscovici, — *Syndrome de Mikulicz de nature syphilitique*, Thèse, Paris, 1919).

Mapp. — *Ueber die Beziehungen der Mikuliczschen Erkrankung zur Tuberculose* (Zeitschr. f. Augenheilk, 1907).

Mida. — *Syndrome de Mikulicz* (Soc. d'opht., Paris, 1923).

Parmentier et Chabrol. — *Nouveau traité de méd.*, 1926, fasc. XV.

Portmann. — *Syndrome de sclérose des glandes de la face* (Journal de méd. de Bordeaux, 1920).

Power. — *Hypertrophy of right lacrymal gland, left removed for same condition* (Trans. of. the ophtal. Soc. of the United Kingdom 1886-1887, t. VII).

Ranzi. — Soc. méd. de Vienne, analyse dans : *Sem. méd.*, 1905.

Raybaud. — *Un cas de syndrome de Mikulicz* (Marseille médical, 1921).

Rounne. — *La maladie de Mikulicz* (Presse médicale, 1908).

Sabrazès. — *Syndrome fruste de maladie de Mikulicz avec tarissement de la sécrétion salivaire chez un spécifique* (Gaz. hebd. de la société médicale de Bordeaux, 1923).

Sarda. — *Hypertrophie physiologique des glandes salivaires et lacrymales*, Thèse de Toulouse, 1912-1913.

Saussol. — *Des différentes formes cliniques de la maladie de Mikulicz*, Thèse, Paris, 1909-1910).

Séjournet. — *Sur l'hypertrophie chronique et simultanée des glandes lacrymales et salivaires* (Revue de chirurgie, 1910).

Sicard et Leblanc. — *Syndrome de Mikulicz avec absence de sécrétion salivaire* (Bull. soc. méd. des hôp., Paris, 1912).

Sneguireff. — *Wiestnik ophtalmolog.* 1904.

— *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk*, 1906.

Snell. — *Simultaneous and symm. tumours of the lacrymal and parotides glands* (Lancet, 1er juillet 1893).

Souques et Chené. — *Quelques formes anormales de la maladie de Mikulicz* (Bull. Soc. méd. des hôp., Paris 1909).

THEODORESCO. — *Maladie de Mikulicz et syphilis* (Ann. des mal. vénér., Paris, 1914).

TIETZE. — *Contribution à l'étude des affections symétriques des glandes lacrymales et salivaires* (Beitrage zur Klin. chir., 1896).

TONDEUR. — *Contribution à l'étude des tumeurs de la glande lacrymale*, Thèse, Lyon, 1894).

WALLENFANG. — *Beitrag. zur Lehre der symm. Erkrankheit der Thrænen und Mundspeicheldrüsen* (Virchow's Arch., vol. 176, 1904).

WECKER (de) et MASSELON. — *Tumeurs symétriques des glandes lacrymales et des parotides* (Arch. d'ophtalmol., 1892).

WEYLAND. — *Contribution à l'étude du syndrome de Mikulicz*. Thèse, Paris, 1927.

WRIGHT (de Madras). — *Maladie de Mikulicz traitée par les rayons* X (American Journal of ophtalmol., déc. 1927).

ZIEGLER. — *Mikulicz disease* (Opht. Record., 1905).

— *Bilatural lymphom of the parotid glands* (Annals of. opht. Nagel, 1906).

IMP BERNIGAUD ET PRIVAT - DIJON